

Остроумова Т.М.¹, Парфенов В.А.¹, Остроумова О.Д.^{1,2}

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
¹119021, Москва, ул. Россолимо, 11; ²127423, Москва, ул. Десятская, 20/1

Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из главных корригируемых факторов риска развития когнитивных нарушений (КН) и деменции у пациентов среднего и пожилого возраста. КН возникают даже при небольшой длительности заболевания и проявляются расстройствами управляющих функций, снижением скорости когнитивных процессов. Представлены результаты нейропсихологического обследования 50 пациентов среднего возраста (47,54±5,2 года) с недлительной (2,6±5,5 года) и неосложненной АГ. Стойкая нормализация артериального давления на фоне антигипертензивной терапии улучшает когнитивные функции, предупреждает прогрессирование КН и развитие деменции. Обсуждается применение ницерголина у пациентов с АГ и КН.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; когнитивные нарушения; клинические проявления; диагностика; лечение.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):70–76.

Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine

Ostroumova T.M.¹, Parfenov V.A.¹, Ostroumova O.D.^{1,2}

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹11, Rossolimo St., Moscow 119021; ²20/1, Delegatskaya St., Moscow 127423

Hypertension is one of the main modifiable risk factors for cognitive impairment (CI) and dementia in middle-aged and elderly patients. CI occurs in patients with hypertension even with its short duration and is manifested by controlling dysfunction and cognitive speed decline. The paper presents the results of a neuropsychological examination in 50 patients of middle age (47.54±5.2 years) with short-term (2.6±5.5 years) and uncomplicated hypertension. Stable blood pressure normalization during antihypertensive therapy improves cognitive function and prevents the progression of CI and the development of dementia. The use of nicergoline in patients with hypertension and CI is discussed.

Keywords: hypertension; cognitive impairment; clinical manifestations; diagnosis; treatment.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD. Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(4):70–76.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-70-76>

Артериальная гипертензия – фактор риска когнитивных нарушений

В настоящее время эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) считается одним из главных корригируемых факторов риска развития когнитивных нарушений (КН) и сосудистой деменции [1]. В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ сказано, что в популяционных исследованиях доказана связь величины артериального давления (АД) с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции и что антигипертензивная терапия может отсрочить ее появление [1].

Исследования, посвященные этой проблеме, в основном были сосредоточены на изучении взаимосвязи АД и когнитивных функций у больных АГ пожилого и старческого возраста [2–10]. Результаты большинства этих исследований свидетельствуют о том, что наличие АГ ассоциируется

со снижением когнитивных функций в данной возрастной группе [2–4]. Так, в ARIC study у больных с АГ (систолическое АД – САД ≥160 мм рт. ст. или диастолическое АД – ДАД ≥90 мм рт. ст.) выявлены более низкая скорость когнитивных процессов и беглость речи по сравнению с таковыми у пациентов с нормальным АД [2]. Результаты исследования NHANES также указывают на то, что пациенты с АГ или высоким АД (САД ≥140 мм рт. ст. или ДАД ≥90 мм рт. ст.) в возрасте 70 лет и старше имели более низкий интегральный показатель когнитивных функций [3]. Однако в других работах сообщается о наличии так называемой U-образной кривой: снижение когнитивных функций у пожилых больных ассоциировано как с повышенным, так и с низким уровнем АД [5]. Например, подобная закономерность выявлена при оценке связи ДАД с низкими баллами нейропсихологических тестов, в том числе характеризующих управ-

ляющие функции, и заданий на название изображений (Бостонский тест на название – Boston Naming Test) [4].

В нескольких исследованиях изучали связь между уровнем АД в пожилом и старческом возрасте и когнитивными функциями, оцениваемыми через несколько лет. Результаты этих исследований противоречивы. Одни авторы наблюдали линейную зависимость, другие – U-образную. Так, в исследовании ELSA у пациентов обнаружена линейная зависимость: более высокие уровни САД и ДАД были связаны с более низкими значениями интегрального показателя когнитивных функций и соответствующих тестов, оценивающих память [6]. Так, в среднем через 8 лет наблюдения больные с исходным САД ≥ 160 мм рт. ст. имели более низкие баллы когнитивных тестов, характеризующих общую выраженность КН и память, по сравнению с пациентами с исходным уровнем САД < 140 мм рт. ст. [6]. В ARIC study показано, что у больных с АГ, имевших исходно САД/ДАД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или принимавших антигипертензивные препараты, через 6 лет наблюдения отмечалась более низкая скорость когнитивных процессов, чем у пациентов с исходно нормальным АД [7]. По данным S.Yasar и соавт. [8], у больных с уровнем САД ≥ 160 мм рт. ст. через 9 лет наблюдения чаще выявлялись нарушения управляющих функций. В то же время другими авторами установлена U-образная зависимость между исходным уровнем САД и наличием когнитивного снижения через 3 года [9].

Результаты проведенного в нашей стране исследования когнитивных функций у больных среднего и пожилого возраста (средний возраст – 58,4±7,8 года), длительно страдающих АГ, свидетельствуют о снижении слухоречевой памяти, концентрации внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов, речевой продукции, пространственной ориентации [10]. Особенно значимым у пациентов с АГ было снижение когнитивных функций по шкалам, характеризующим функции лобных долей головного мозга (усвоение и закрепление программы действий, способность к обобщению и анализу, концептуализация, количество персевераций и хаотичных ответов). КН затрагивали все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени – нейродинамические показатели когнитивных функций (речевая активность, способность концентрации внимания, скорость психомоторных процессов) [10].

В ряде исследований выявлена связь между повышенным уровнем АД и/или наличием диагноза АГ в среднем возрасте и состоянием когнитивных функций в пожилом и старческом возрасте [11–19]. Так, во Фрамингемском исследовании установлено, что увеличение САД и ДАД на каждые 10 мм рт. ст. у лиц среднего возраста без инсульта в анамнезе связано с худшими показателями когнитивных функций в целом, памяти и внимания [14]. Сходные результаты получены в исследовании L.J. Launer и соавт. [13], в котором участвовали более 3700 пациентов: при повышении САД (≥ 160 мм рт. ст.) в среднем возрасте риск развития КН через 25 лет увеличивался более чем в 2 раза (оценивали интегральный показатель когнитивных функций). P.K. Elias и соавт. [16] обнаружили, что более высокие уровни АД в среднем возрасте (повышение на каждые 10 мм рт. ст.) ассоциируются с худшими когнитивными функциями и снижением способности к пространственной визуализации (визуально-пространственные способности) и «подвижности» интеллекта через 20 лет.

Согласно теории интеллекта R.B. Cattell [20], интеллект можно условно разделить на *подвижный* (способность мыслить логически, анализировать и решать задачи независимо от предыдущего опыта) и *кристаллизованный* (накопленный опыт и способность использовать усвоенные знания и навыки). Подвижный интеллект включает в себя способность к обучению, индуктивному и дедуктивному мышлению, абстрактному мышлению, распознаванию связей и закономерностей. Подвижный интеллект использует оперативную память, часто его уровень у человека соотносится с объемом оперативной памяти.

Показано, что для пациентов, имеющих диагноз АГ в среднем возрасте или уровень САД ≥ 140 мм рт. ст., характерны более быстрые темпы ежегодного снижения управляющих функций [17].

S. Kohler и соавт. [18] установили, что у пациентов среднего возраста с АГ через 6 и 12 лет наблюдения происходит достоверное снижение слухоречевой памяти, управляющих функций и скорости обработки информации. В то же время у пациентов, у которых АГ была диагностирована в процессе наблюдения (на момент включения в исследование АД у них находилось пределах в нормы), КН в конце исследования были выражены в достоверно меньшей степени, чем у больных, имевших АГ на момент исходного визита. Это свидетельствует о том, что у лиц среднего возраста длительность заболевания оказывает влияние на состояние когнитивных функций. Снижение интегрального показателя когнитивных функций у пациентов среднего возраста с АГ более чем через 20 лет наблюдения выявлено и в исследовании ARIC [19].

В настоящее время состояние когнитивных функций у больных среднего возраста на ранних стадиях эссенциальной АГ (при небольшой длительности заболевания, отсутствии цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений) изучено мало, хотя актуальность раннего выявления КН у пациентов с АГ не вызывает сомнений.

Результаты собственных исследований когнитивных функций у пациентов среднего возраста с АГ

Обследовано 50 пациентов с эссенциальной АГ 1–2-й степени (из них 17 мужчин, средний возраст – 47,54±5,2 года, средняя длительность АГ – 2,6±5,5 года, средний уровень АД по рутинному измерению – 107,2±37,6/68,7±24,1 мм рт. ст.), ранее не получавших антигипертензивную терапию, и 53 практически здоровых испытуемых контрольной группы (из них 22 мужчины, средний возраст – 52,8±5,5 года), сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии включения в группу пациентов с АГ: пациенты с АГ 1–2-й степени, мужчины и женщины, в возрасте от 40 до 59 лет; офисное САД – 140–179 мм рт. ст. и/или ДАД – 90–109 мм рт. ст.; отсутствие медикаментозной антигипертензивной терапии или нерегулярный прием антигипертензивных препаратов минимум за 12 нед до включения в исследование, подписание информированного согласия на участие в исследовании. *Критерии включения в контрольную группу:* практически здоровые мужчины и женщины в возрасте от 40 до 59 лет; отсутствие АГ, подписание информированного согласия.

Основные критерии исключения: возраст до 40 лет или 60 лет и старше; уровень АД $> 180/110$ мм рт. ст.; клинически значимые неврологические заболевания (в том числе инсульт и транзиторная ишемическая атака в анамнезе); кли-

Показатели когнитивных функций у пациентов с АГ и здоровых (контрольная группа)

Показатели когнитивных функций	Контрольная группа (здоровые), n=53	Пациенты с АГ, n=50	p
MoCA, баллы	28,9±1,4	28,2±1,5	0,02
Слухоречевая память, запоминание 10 слов: непосредственное воспроизведение	5,7±1,1	5,5±1,3	0,3
отсроченное воспроизведение	6,2±1,9	6,0±1,8	0,7
Литеральные ассоциации	12,7±3,4	12,02±3,7	0,3
Категориальные ассоциации	7,1±2,4	7,0±2,4	0,8
ТМТ, с: часть А	42,6±13,1	40,3±13,2	0,4
часть В	106,1±33,9	127,1±46,2	0,01
ТМТ, В – ТМТ, А	63,6±30,9	86,8±44,8	0,003
Тест Струпа, с: Т1	50,7±7,6	51,8±8,2	0,5
Т2	65,3±10,4	66,2±12,1	0,7
Т3	114,9±26,4	130,2±46,1	0,04
КИ (Т3–Т2)	49,6±20,3	63,98±40,5	0,03

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$. КИ – коэффициент интерференции.

нически значимые заболевания сердца (в том числе перенесенный инфаркт миокарда, АВ-блокада II и III степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия), печени, почек (в том числе почечная недостаточность тяжелой степени: скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI <30 мл/мин/1,73 м², гемодиализ; анурия), органов дыхания (в том числе бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких); клинически значимое иммунологическое заболевание; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет и вторичную АГ; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; применение лекарственных средств (включая регулярный прием антигипертензивных препаратов), которые могли бы повлиять на результаты исследования за 12 нед до включения, на момент включения и до окончания исследования.

Всем пациентам проводили клинический осмотр и оценку неврологического статуса. Когнитивные функции изучали с помощью монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), теста 10 слов (непосредственное и отсроченное воспроизведение), теста вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации), теста связи цифр (Trail making test, part A – ТМТ, часть А), теста связи цифр и букв (ТМТ, часть В), теста Струпа.

Статистическая обработка данных проведена в программном пакете SPSS Statistics 20.

У пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени, ранее не получавших лечения, обнаружены нарушение управляющих функций, скорости обработки информации и достоверно более низкий средний балл по MoCA (см. таблицу).

Как видно из данных, представленных в таблице, даже при незначительной и неосложненной АГ у пациентов среднего возраста отмечается снижение некоторых показателей управляющих функций, скорости когнитивных процессов.

Клинические проявления и диагностика КН у пациентов с АГ

При АГ проявлением КН могут быть жалобы пациентов на снижение памяти, нарушение концентрации внимания, замедленность и затруднение мышления [10]. Однако жалобы на снижение памяти не имеют определяющего значения при диагностике КН: у 1/3 пациентов, которые предъявляют жалобы на субъективное снижение памяти, когнитивные функции остаются нормальными [21]. Напротив, у пожилых пациентов, длительно страдающих АГ и не имеющих жалоб на снижение памяти и умственных способностей, при нейропсихологическом обследовании нередко выявляются КН [10].

Наиболее часто при АГ страдают память, управляющие функции и скорость обработки информации [22, 23]. Оценка состояния памяти проводится с помощью тестов на кратковременную, слухоречевую и оперативную память. Обычно для исследования кратковременной памяти используется тест повторения цифр в прямом порядке (часть теста Векслера) и тесты на непосредственное воспроизведение, в которых пациент должен перечислить набор слов сразу после того, как он их услышит (например, тест Рея на слухоречевое заучивание); отсроченное воспроизведение оценивается через 30 мин. Задания для оценки оперативной памяти также связаны с исследованием управляющих функций. Чаще всего применяется тест повторения цифр в обратном порядке (часть теста Векслера).

Управляющие функции включают в себя множество процессов, происходящих в головном мозге, поэтому их оценка наиболее сложна, а методики оценки варьируются от исследования к исследованию. Следует отметить, что широко используемая краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) не содержит тесты для оценки управляющих функций, которые имеют практическое значение для повседневной жизни (они играют основную роль в принятии решений, решении актуальных задач по самоконтролю хронических заболеваний). К тестам, используемым для оценки управляющих функций, относятся: тест вербальных ассоци-

аций (литеральные ассоциации), тест категориальных ассоциаций (например, название животных) и тест связи цифр и букв (ТМТ, часть В). При выполнении теста литеральных ассоциаций пациент должен за 60 с назвать как можно больше слов, начинающихся на одну букву. Используется также тест категориальных ассоциаций, в котором тоже за 60 с необходимо назвать как можно больше слов на одну букву в какой-либо категории (например, животные), однако он считается менее сложным. ТМТ состоит из двух частей (А и В). В части А следует соединить в порядке возрастания цифры (от 1 до 25), хаотично расположенные на листе бумаги, не отрывая руки от листа. В этом тесте оценивается время выполнения задания. В части В учитывается время, за которое испытуемый соединяет хаотично расположенные цифры (от 1 до 13) и буквы (А–М). Время выполнения части В, или разница во времени выполнения частей А и В данного теста, характеризует состояние управляющих функций.

Многие тесты для оценки скорости обработки информации включают исследование концентрации внимания и могут быть отнесены к заданиям на оценку внимания. Двумя самыми часто применяемыми тестами на скорость обработки информации/концентрацию внимания являются: тест символьно-числового кодирования и ТМТ, часть А (тест связи цифр). При проведении теста символьно-числового кодирования пациенту дается 90 с, чтобы «перевести» числа в символы, используя «ключ» сверху страницы. При оценке учитывается количество правильно закодированных чисел. При выполнении части А ТМТ оценивается время выполнения задания — чем больше времени затрачено на задание, тем хуже (медленнее) скорость обработки информации.

Большое значение имеет изучение эмоционального статуса пациента, позволяющее выявить эмоциональные расстройства, которые часто встречаются при АГ и могут быть причиной перечисленных жалоб [10].

Важную роль в установлении причины КН при АГ играют рентгеновская компьютерная томография (КТ) и особенно магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, которые позволяют обнаружить сосудистые и атрофические изменения и исключить другие заболевания головного мозга, например опухоль. Необходимо также исключить соматические заболевания, которые могут приводить к нарушению когнитивных функций (например, гипотиреоз, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, В₁₂-дефицитная анемия и др.) [10].

Лечение КН и профилактика деменции у пациентов с АГ

При лечении сосудистых КН в нашей стране выделяют основную терапию (антигипертензивная, по показаниям — антитромботическая, статины), патогенетическую (оптимизация микроциркуляции, нейрометаболические препараты) и симптоматическую (например, противодementные препараты) [24]. В настоящее время только антигипертензивная терапия доказала способность снижать риск развития новых случаев деменции в ряде многоцентровых рандомизированных исследований, хотя и не во всех подгруппах больных [25–27]. В 2013 г. был опубликован важный метаанализ данных, посвященный влиянию антигипертензивной терапии на когнитивные функции: проанализировано 19 рандомизированных двойных слепых исследований, в которых в общей сложности участвовали 18 515 больных, средний возраст —

64±13 лет [28]. Период наблюдения в этих исследованиях колебался от 1 до 54 мес (медиана — 6 мес). По данным метаанализа, на фоне антигипертензивной терапии (антигипертензивные препараты пяти основных классов) отмечено достоверное улучшение когнитивных функций по сравнению с плацебо: управляющих функций, оперативной и эпизодической памяти, скорости когнитивных процессов, внимания, речи. Интересно, что связи между гипотензивным эффектом препаратов и улучшением когнитивных функций не выявлено, а между основной и контрольной группой не наблюдалось достоверных различий в снижении как САД (-20,3±6,5 -14,7±6,2 мм рт. ст. соответственно; $p=0,22$), так и ДАД (-7,3±10 и -3,2±11 мм рт. ст. соответственно; $p=0,52$). Это позволило авторам метаанализа предположить, что у антигипертензивных препаратов существуют какие-то дополнительные механизмы, помимо снижения АД, которые способствуют улучшению когнитивных функций [28].

Вторая часть этого метаанализа, включавшая 17 исследований (13 734 пациента), была посвящена изучению влияния на когнитивные функции антигипертензивных препаратов пяти основных классов: диуретиков (Д), бета-блокаторов (ББ), антагонистов кальция (АК), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (БРА) в сравнении с плацебо и между собой [28]. Оказалось, что только БРА достоверно улучшают когнитивные функции при сопоставлении с плацебо ($p=0,02$), тогда как у антигипертензивных средств других четырех классов такого влияния не обнаружено. Кроме того, БРА достоверно лучше воздействовали на когнитивные функции по сравнению с Д ($p=0,04$), ББ ($p=0,01$) и иАПФ ($p=0,04$), а также с АК ($p=0,06$). В то же время при сравнении влияния на когнитивные функции антигипертензивных препаратов всех других классов между собой (АК — иАПФ, АК — ББ, АК — Д, иАПФ — ББ, иАПФ — Д, ББ — Д) достоверных различий не отмечено [28].

В 2014 г. опубликованы результаты крайне интересного наблюдения, в котором участвовали 140 000 пациентов старше 50 лет (средний возраст — 61,8±8,0 лет, 50,5% — женщины, 68,6% страдали АГ), а период наблюдения составлял 1 438 836,8 пациенто-лет [29]. Целью исследования было сравнение влияния антигипертензивных препаратов пяти основных классов на риск развития деменции (длительность приема препаратов — не менее 180 дней). Из 140 000 пациентов, включенных в анализ, 40,3% получали АК, 31,4% — ББ, 24,2% — иАПФ, 22,9% — БРА и еще 22,9% — Д. За период наблюдения деменция диагностирована у 11 075 пациентов, т. е. ее частота в целом в группе наблюдения составила 7,9% — 77,0 случаев на 104 пациенто-лет. Самая низкая частота деменции выявлена в группе БРА — 55,4 (52,9–57,9) на 104 пациенто-лет. В группе АК она составила 75,4 (73,2–77,7), в группе Д — 79,6 (76,6–82,7), в группе ББ — 76,2 (73,8–78,8), а самая высокая частота была в группе иАПФ — 86,8 (83,6–89,8) на 104 пациенто-лет. Достоверное снижение риска деменции отмечено в трех группах — БРА, АК и Д. Снижение риска деменции на фоне лечения БРА было самым значительным: относительный риск (ОР) деменции — 0,59 (95% ДИ 0,56–0,62). На фоне терапии АК и Д риск деменции также был достоверно ниже — 0,81 (95% ДИ 0,77–0,84) и 0,87 (95% ДИ 0,83–0,91) соответственно. В группах ББ и иАПФ достоверного снижения риска деменции не отмечено: 1,00 (95% ДИ 0,95–1,04) и 1,14 (95% ДИ

1,08–1,19) соответственно. Полученные данные приведены с поправкой на пол, возраст, место жительства (город или сельская местность), наличие АГ, инсульта в анамнезе, ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, депрессии [29].

При этом на фоне лечения БРА выявлен достоверно более низкий риск как сосудистой деменции – 0,61 (95% ДИ 0,54–0,68), так и болезни Альцгеймера – 0,56 (95% ДИ 0,48–0,65), сходные результаты получены на фоне терапии АК – 0,80 (95% ДИ 0,72–0,88) и 0,76 (95% ДИ 0,68–0,86) соответственно. В группе Д выявлена только достоверно более низкая частота деменции альцгеймеровского типа – 0,78 (95% ДИ 0,68–0,90), но не сосудистой деменции – 0,91 (95% ДИ 0,82–1,02), а в группах ББ и иАПФ достоверных изменений не зафиксировано [29]. При сравнении риска развития деменции на фоне лечения БРА по сравнению с любыми другими антигипертензивными препаратами (АК, Д, ББ, иАПФ) обнаружен достоверно более низкий риск деменции – 0,54 (95% ДИ 0,51–0,59), а также сосудистой деменции – 0,63 (95% ДИ 0,54–0,73) и деменции альцгеймеровского типа – 0,53 (95% ДИ 0,43–0,64).

Авторы проанализировали также влияние длительности терапии БРА на риск развития деменции. Было установлено, что в группах пациентов, получающих БРА менее 4 лет (но не менее 180 дней, согласно критериям включения) и более 4 лет, ОР деменции составил 0,62 (95% ДИ 0,57–0,66) и 0,34 (95% ДИ 0,30–0,39) соответственно. Отмечены достоверные различия между частотой деменции в подгруппах больных, не принимающих БРА (использующих любые другие антигипертензивные препараты) и принимающих БРА менее 4 лет и более 4 лет (log-rank test; $p < 0,05$). Те же закономерности обнаружены и при анализе риска развития сосудистой деменции и деменции альцгеймеровского типа [29].

Если у пациента с АГ диагностируется деменция, то показано назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепизил, ривастигмин) и (или) блокатора глутаматных рецепторов акатинола мемантина [10]. Рекомендуется длительное (пожизненное) лечение, которое позволяет замедлить прогрессирование заболевания, облегчить состояние больного и уход за ним.

Применение ницерголина (сермион)

При наличии когнитивных расстройств во многих странах используется ницерголин – полусинтетическое производное алкалоида спорыньи, который обладает высокой степенью сродства к α_1 -адренорецепторам и к 5-HT_{1A}-рецепторам к серотонину, средней степени сродства к α_2 -адренорецепторам и серотониновым 5-HT_{2A}-рецепторам, а также низкой или незначительной степенью сродства к дофаминовым D₁- и D₂- и мускариновым M₁- и M₂-рецепторам. Препарат имеет отличное от природных алкалоидов спорыньи фармакологическое действие, что выражается в противоположном по направленности влиянии на просвет сосудов артериального русла – вазодилатация вместо вазоконстрикции [27–31]. Благодаря α -адреноблокирующему эффекту ницерголин вызывает снижение сосудистого сопротивления, увеличение артериального кровотока и улучшение кровоснабжения головного мозга и других органов и тканей [30–32]. Ницерголин также характеризуется непосредственным влиянием на цереб-

ральные нейротрансмиттерные системы, что приводит к увеличению норадренергической, дофаминергической и ацетилхолинергической активности.

Препарат оказывает комплексное действие [30–32]:

1) *вазоактивное*: улучшение мозгового и периферического кровообращения; уменьшение сосудистого сопротивления; увеличение артериального кровотока и потребления кислорода и глюкозы тканями мозга. Это быстро реализующийся эффект препарата;

2) *метаболическое*: увеличение потребления глюкозы тканью мозга; улучшение церебрального метаболизма, обмена кальция и магния в ЦНС;

3) *антиагрегантное*: уменьшение агрегации тромбоцитов и улучшение реологических показателей крови;

4) *ноотропное*: улучшение когнитивных, неврологических и поведенческих функций, нормализация биоэлектрической активности мозга, сокращение времени реакции, уменьшение негативной психопатологической симптоматики. Это медленно реализующийся клинический эффект;

5) *нейропротективное*: повышение выживаемости нейронов при гипоксии, предупреждение развития апоптоза, антиоксидантный эффект;

6) *полинейромедиаторное*: α -адреноблокирующие свойства; улучшение холинергических функций, повышение содержание ацетилхолина, улучшение обмена дофамином и норадреналином, а также нейротрансмиссии.

Наиболее эффективная доза ницерголина – 60 мг/сут (по 30 мг 2 раза в день) [30].

Способность влиять на несколько базовых патологических механизмов определяет широту использования препарата [30, 32]: при КН уровня деменции, нарушениях периферического кровотока и равновесия. Вместе с тем результаты нескольких исследований указывают на возможность применения препарата на этапе, когда выраженность КН у больных с АГ еще не достигла уровня деменции [33–35]. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании 72 больных пожилого возраста (60–82 лет; средний возраст – $72 \pm 5,8$ года) с АГ (длительность заболевания – не менее 1 года) без деменции и депрессии как минимум 1 мес до включения в исследование принимали антигипертензивные препараты, что позволило достичь целевого АД [33]. Пациенты были рандомизированы на две группы по 36 человек в каждой и получали либо ницерголин в дозе 30 мг 2 раза в день, либо плацебо на протяжении 24 мес. Группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам, включая когнитивные функции, кроме отсроченного воспроизведения (тест на слухоречевое заучивание – Auditory Verbal Learning Test, AVLT), которое было достоверно лучше в группе плацебо. На момент заключительного визита в группе ницерголина ($n=31$) когнитивные функции ухудшились в меньшей степени или даже улучшились по сравнению с таковыми в группе плацебо ($n=30$). При этом достоверные различия наблюдались для таких когнитивных функций, как память (AVLT), непосредственное воспроизведение ($p=0,026$), отсроченное воспроизведение ($p=0,013$); тест визуальной ретенции Бентона (Benton Visual Retention Test; $p=0,002$), внимание и концентрация (тест зачеркивания букв – Letter Cancellation Test; $p=0,043$); субтест шифровки цифр из теста Векслера для взрослых (WAIS-R Digit Symbol subtest; $p=0,006$). По переносимости ницерголин был сопоставим с

пациентам. Не выявлено достоверного влияния препарата на уровень АД и частоту сердечных сокращений.

Е.П. Свищенко и соавт. [34] наблюдали 30 больных (средний возраст – 61,2±2,7 года) с дисциркуляторной энцефалопатией, основной причиной которой явилась АГ. Пациенты были распределены на две группы. В 1-й группе (n=15) ницерголин назначали в стандартной дозе (30 мг/сут), во 2-й (n=15) доза препарата была повышена до 60 мг/сут. Курс лечения составил 6 нед. Пациенты обеих групп были сопоставимы по характеру жалоб, возрасту, клиническим проявлениям заболевания и среднему уровню АД. Обследование проводили на 10–14-й день контрольного периода и через 6 нед лечения ницерголином. В течение контрольного периода всем больным подбирали стандартную антигипертензивную терапию с использованием диуретика гидрохлоротиазида (12,5–25 мг/сут) и блокатора бета-адренорецепторов атенолола (50–100 мг/сут), ницерголин назначали только после стабилизации ДАД. Других препаратов, влияющих на мозговую кровоток, реологические свойства крови и оказывающих ноотропное действие, не применяли. После курса терапии ницерголином пациенты обеих групп отмечали значительные положительные изменения субъективных проявлений заболевания, однако более выраженная динамика наблюдалась у больных, принимавших препарат в высоких дозах (60 мг/сут). Эффект ницерголина у больных 1-й группы также был удовлетворительным, однако менее выраженным. По данным экспериментально-психологического тестирования, лечение ницерголином позволило повысить объем воспроизведения зрительных, слуховых и словесных стимулов после первого предъявления, снизить число повторных предъявлений до полного запоминания материала; повысить умственную работоспособность больных обеих групп. При этом результаты восстановления интеллектуально-мнестических функций у больных 2-й группы превосходили таковые у пациентов 1-й группы. Во 2-й группе показатели тестов на зрительную и слуховую память, а также результаты исследования с помощью таблиц Шульте (среднее время отыскивания чисел) также были лучше. Ницерголин оказывал нормализующее действие на показатели церебральной гемодинамики, восстанавливая нарушенные механизмы ауторегуляции мозгового кровотока, улучшал микроциркуляцию головного мозга, достоверно снижал агрегацию и адгезивность тромбоцитов. На-

значение ницерголина в высоких дозах (60 мг/сут) сопровождалось более выраженным влиянием на мозговую кровоток, реологические свойства крови и показатели психофункционального статуса по сравнению с использованием препарата в дозе 30 мг/сут. При этом авторы не выявили существенного влияния на показатели системной гемодинамики: снижение САД и ДАД в «острой» пробе (через 2 ч после приема ницерголина) было недостоверным (соответственно на 5±2 и 4±2 мм рт. ст.).

Особого внимания заслуживают результаты крупного исследования эффективности ницерголина в реальной клинической практике во Франции, в котором участвовали 10 000 пациентов с АГ и объективным мнестическим дефицитом [35]. Больные были разделены на две группы в зависимости от возраста: 4260 пациентов 55–65 лет составили 1-ю группу; 6228 пациентов 65 лет и старше – 2-ю группу. Всем больным был назначен ницерголин в дозе 30 мг 2 раза в сутки. В конце периода наблюдения (6 мес) в обеих группах выявлено достоверное улучшение памяти и концентрации внимания по сравнению с исходными данными. Важно, что достоверное улучшение памяти в обеих возрастных группах было зафиксировано значительно раньше – уже через 30 дней лечения ницерголином, а через 90 дней выраженность положительных изменений возросла и к 180-му дню лечения (конец периода наблюдения) достигла максимума. Отмечена и хорошая переносимость ницерголина: нежелательные эффекты (тошнота или боль в верхней половине живота) зарегистрированы у 6 и 5,2% больных 1-й и 2-й групп соответственно. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что терапия ницерголином эффективна для коррекции КН у пациентов с АГ независимо от возраста, при этом исследователи подчеркивают, что продолжительность лечения препаратом должна составлять 6 мес.

Таким образом, КН – часто встречающийся признак (маркер) поражения головного мозга как органа-мишени при АГ, причем у пациентов любого возраста и с любой длительностью заболевания. Для улучшения когнитивных функций, профилактики прогрессирования КН и развития деменции у пациентов с АГ обязательным условием является достижение целевого АД на фоне адекватной антигипертензивной терапии. При наличии деменции у пациента с АГ могут быть использованы ацетилхолинергические средства и/или акаринол мемантин, при умеренных КН имеются доказательства эффективности и безопасности ницерголина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертонии 2010; 3: 5–26. [Diagnosis and treatment of hypertension. *Sistemnye gipertenzii 2010*; 3: 5–26. (In Russ.)].
2. Cerhan JR, Folsom AR, Mortimer JA, Shahar E, Knopman DS, McGovern PG, Hays MA, Crum LD, Heiss G. Correlates of cognitive function in middle-aged adults: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Gerontology*. 1998;44: 95–105. PMID:9523221
3. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, Alamgir L, Bond V, Maxwell C, Gillum RF. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56:501–509. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01592.x.
4. Kuo HK, Sorond F, Iloputaife I, Gagnon M, Milberg W, Lipsitz LA. Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:1191–1194. PMID:15602074 PMID:PMC4418553
5. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2005;45:374–379. doi: 10.1161/01.HYP.000.156744.44218.74.
6. Dregan A, Stewart R, Gulliford MC. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. *Age Ageing*. 2013;42:338–345. doi: 10.1093/ageing/afs166.
7. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, McGovern P, Folsom AR; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001;56:42–48. PMID:11148234
8. Yasar S, Ko JY, Nothelle S, Mielke MM, Carlson MC. Evaluation of the effect of systolic

- blood pressure and pulse pressure on cognitive function: the Women's Health and Aging Study II. *PLoS One*. 2011;6:e27976. doi: 10.1371/journal.pone.0027976.
9. Bohannon AD, Fillenbaum GG, Pieper CF, Hanlon JT, Blazer DG. Relationship of race/ethnicity and blood pressure to change in cognitive function. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:424-429.
10. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2011;3(1):27-33. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive impairment in patients with hypertension and their treatment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27-33. (In Russ.)].
11. Swan GE, Carmelli D, Larue A. Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults. *Stroke* 1998;29:2334-2340.
12. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998;31:780-786.
13. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995;274:1846-1851. PMID:7500533
14. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993;138:353-364.
15. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Lithell H. The association between low diastolic blood pressure in middle age and cognitive function in old age: a population-based study. *Age Ageing*. 2000;29:243-248.
16. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension*. 2004;44:631-636. doi: 10.1161/01.HYP.0000145858.07252.99.
17. Debetto S, Seshadri S, Beiser A, Au R, Himali JJ, Palumbo C, Wolf PA, DeCarli C. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*. 2011;77:461-468. doi: 10.1212/WNL.0b013e318227b227.
18. Kohler S, Baars MA, Spauwen P, Schievink S, Verhey FR, van Bortel MJ. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension*. 2014;63:245-251. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02096.
19. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L, Coresh J, Knopman D, Power MC, Rawlings A, Sharrett AR, Wruck LM, Mosley TH. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the Atherosclerosis Risk in Communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*. 2014;71:1218-1227. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646.
20. Cattell RB. Abilities: Their structure, growth, and action. New York 1971: Houghton Mifflin, 583 p. ISBN 0395042755.
21. Старчина Ю.А., Парфенов В.А., Чазова И.Е. и др. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008;4:39-43. [Starchina YuA, Parfenov VA, Chazova IE, et al. Cognitive function and emotional status of stroke patients on the background of antihypertensive therapy. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;(15):39-44. (In Russ.)].
22. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. Нервные болезни 2013; 3: 16-21. [Zaharov V.V., Vahnina N.V. Cognitive disorders in arterial hypertension. *Nervnye bolezni* 2013; 3: 16-21. (In Russ.)].
23. Van Bortel MPJ, Henskens LHG, Kroon AA et al. Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive function in essential hypertension. *Journal of human hypertension* 2006; 20(1):5-13. doi: 10.4061/2011/478710
24. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2006;11(Прил 1):4-12. [Yakhno NN. Cognitive impairments in neurological clinic. *Neurologicheskii zhurnal*. 2006; 11(Pril 1):4-12. (In Russ.)].
25. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. for the Syst-Eur Investigators. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med* 2002; 162(18): 2046-2052. PMID:12374512
26. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al., SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86. PMID:10595696
27. PROGRESS collaborative study group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-41. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
28. Marpillat NL, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a networkmeta-analysis. *Journal of Hypertension* 2013, 31 (6):1073-82. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
29. Chiu WC, Ho WC, Lin MH, Lee HH, Yeh YCh, Wang JD, Chen PCh, Health Data Analysis in Taiwan (hDATA) Research Group. Angiotension receptor blockers reduce the risk of dementia. *Journal of Hypertension* 2014, 32: 938-947. doi: 10.1097/HJH.000000000000086.
30. Морозов П.В. Клиническое применение Сермиона (ницерголина). Consilium Medicum (прил.) 2010; 9: 43-47. [Morozov PV. Clinical application of Sermion (nicergoline). *Consilium Medicum (prilozhenie)* 2010; 9: 43-47. (In Russ.)]
31. Alvarez-Guerra M, Bertholom N, Garay RP. Selective blockade by nicergoline of vascular responses elicited by stimulation of alpha1A-adrenoceptorsubtype in the rat. *Fundam. Clin. Pharmacol* 1999; 13 (1): 50-8.
32. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, Logina I, Milanov IG, Popescu DC, Solomon A. Therapeutic use of nicergoline. *Clin. Drug Investig.*, 2008; 28 (9): 533-552.
33. Bes A, Orgogozo JM, Poncet M, Rancurel G, Weber M, Bertholom N, Calvez R, Stehle B. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol*. 1999;6(3):313-22. PMID:10210912
34. Свищенко ЕП, Безродная ЛВ, Гулкевич ОВ. Высокие дозы СЕРМИОНА — новый подход к лечению больных с цереброваскулярной патологией. Укр. мед. часопис 1999;№4(12):54-57. [Svishchenko E.P., Bezrodnaya L V, Gulkevich O V. High doses of SERMON - a new approach to the treatment of patients with cerebrovascular pathology. *Ukr. med. chasopis* 1999;№4(12):54-57. (In Russ.)].
35. Boulu P. Effects du Sermion sur les troubles mnésiques et les fonctions de la vie de relation. Analyse d'une population de 1 048 patients, a terrain vasculaire, suivis pendant 6 mois. *Tempo medical* 1990;397:24-27.

Поступила 12.10.2017

Статья подготовлена аспирантом кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия Остроумовой Т.М.; д.м.н., профессором заведующим кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, директором клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, Москва, Россия Парфеновым В.А.; д.м.н., профессором кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России и кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия Остроумовой О.Д. при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».